

**Family list**

1 family member for:

**JP11021225**

Derived from 1 application.

**1 INGREDIENT FOR BEAUTIFYING AND WHITENING AND SKIN  
PREPARATION FOR EXTERNAL USE FOR BEAUTIFYING AND  
WHITENING CONTAINING THE SAME INGREDIENT**Publication info: **JP11021225 A** - 1999-01-26Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**INGREDIENT FOR BEAUTIFYING AND WHITENING AND SKIN PREPARATION  
FOR EXTERNAL USE FOR BEAUTIFYING AND WHITENING CONTAINING THE  
SAME INGREDIENT**

**Patent number:** JP11021225  
**Publication date:** 1999-01-26  
**Inventor:** SUZUKI MAMORU; YAMADA KOICHIRO; OMIZU HIROSHI; HOSHINO HIROSHI; SEI EIJI; TAKISADA MIKIMASA  
**Applicant:** TANABE SEIYAKU CO; KOSE CORP  
**Classification:**  
- international: A61K9/06; A61K31/11; A61K31/135; A61K31/17;  
A61K31/19; A61K31/24; A61K31/44; A61K31/505;  
A61K31/535; C07D239/34; C07D401/04; C07D401/12;  
C07D401/14; C07D405/14; A61K31/165; A61K9/06;  
A61K31/11; A61K31/135; A61K31/17; A61K31/185;  
A61K31/21; A61K31/44; A61K31/505; A61K31/535;  
C07D239/00; C07D401/00; C07D405/00; A61K31/165;  
(IPC1-7): C07D401/04; C07D401/12; C07D401/14;  
C07D405/14; A61K7/48; A61K7/00; A61K9/06;  
A61K31/11; A61K31/135; A61K31/165; A61K31/17;  
A61K31/19; A61K31/24; A61K31/44; A61K31/505;  
A61K31/535; C07D239/34  
- european:  
**Application number:** JP19970172279 19970627  
**Priority number(s):** JP19970172279 19970627

**Report a data error here**

**Abstract of JP11021225**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain an ingredient for beautifying and whitening useful for skin preparation for external use for beautifying and whitening capable of suppressing melanin production and having excellent beautifying and whitening effect by including an anilide derivative, phenol derivative, (benzo)imidazole derivative, etc., having a specific structure. **SOLUTION:** This ingredient for beautifying and whitening is obtained by including one or more kinds of compounds among an anilide derivative of formula I, etc., a phenol derivative of formula II, etc., a benzoimidazole derivative of formula III, etc., an imidazole derivative of formula IV, etc., benzenesulfonamide derivative of formula V, etc., a naphthalene derivative and/or their salts exhibiting beautifying and whitening action. This skin preparation for external use for beautifying and whitening is obtained by formulating the above ingredient for beautifying and whitening in an amount of 0.0001-10 wt.%, preferably 0.001-3 wt.%.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-21225

(43)公開日 平成11年(1999)1月26日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>  
A 6 1 K 7/48  
7/00

識別記号

F I  
A 6 1 K 7/48  
7/00

X  
C  
D  
C

9/06

9/06

審査請求 未請求 請求項の数2 OL (全 27 頁) 最終頁に統ぐ

(21)出願番号 特願平9-172279

(22)出願日 平成9年(1997)6月27日

(71)出願人 000002956  
田辺製薬株式会社  
大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

(71)出願人 000143862

株式会社コーセー  
東京都中央区日本橋3丁目6番2号

(72)発明者 鈴木 譲

埼玉県与野市鈴谷7-6-2 クローバー  
シティ与野2-305

(72)発明者 山田 幸一郎

埼玉県南埼玉郡白岡町新白岡3丁目34番地  
7

(74)代理人 弁理士 朝日奈 宗太 (外1名)

最終頁に統ぐ

(54)【発明の名称】 美白用成分およびこれを含有する美白用皮膚外用剤

(57)【要約】

【課題】 メラニンの生成を抑制し、すぐれた美白効果を有する美白用皮膚外用剤を提供すること。

【解決手段】 特定の構造を有するアニリド誘導体、フェノール誘導体、ベンゾイミダゾール誘導体、イミダゾール誘導体、ベンゼンスルホンアミド誘導体、アルデヒド誘導体、ナフチルプロピオン酸誘導体および/またはこれらの塩からなる化合物の1種または2種以上を有効成分とする美白用皮膚外用剤。

(2)

特開平11-21225

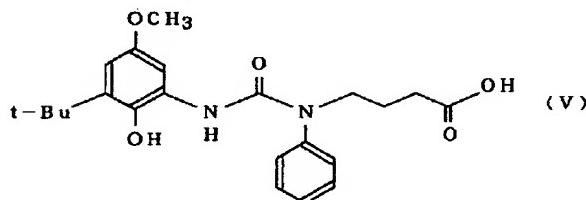
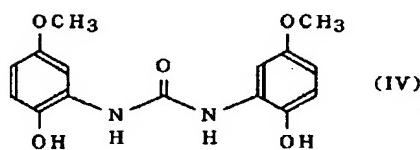
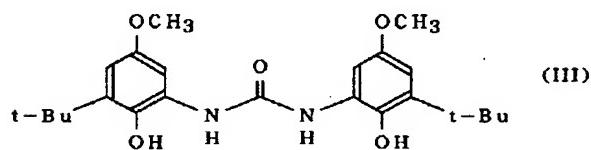
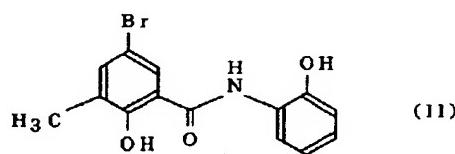
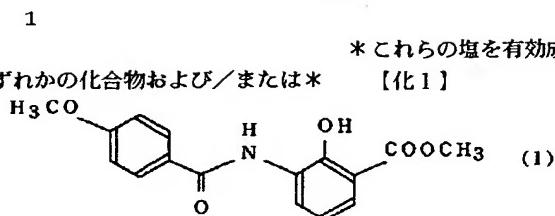
2

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 つきのいずれかの化合物および／または\*

\*これらの塩を有効成分とする美白用成分。

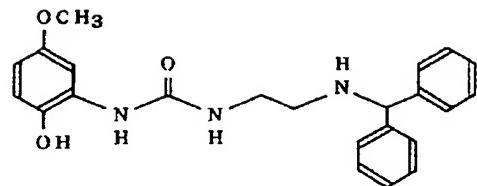
【化1】



【化2】

(3)

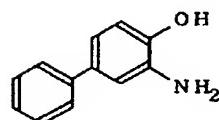
3



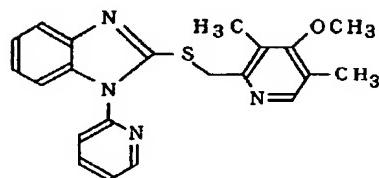
特開平11-21225

4

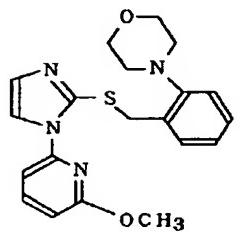
(VI)



(VII)



(VIII)

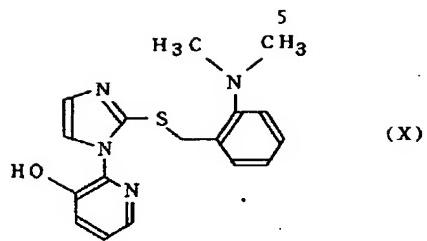


(IX)

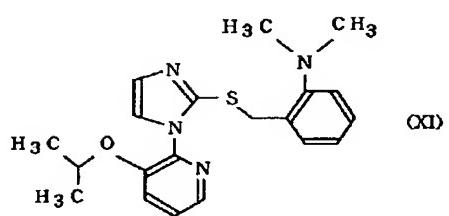
【化3】

(4)

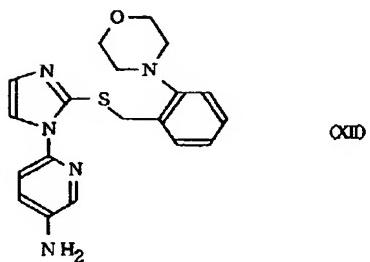
【化4】



10

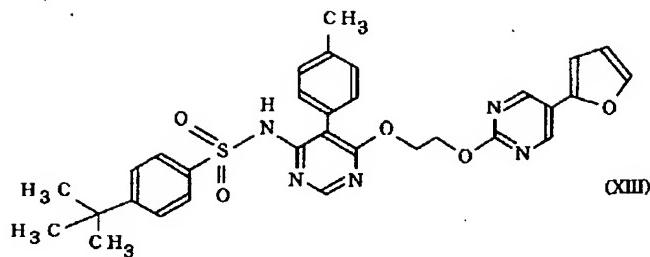


20

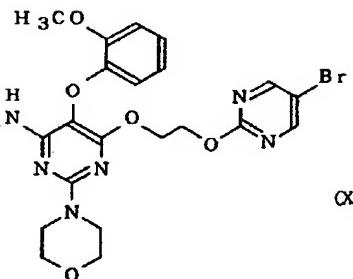


(5)

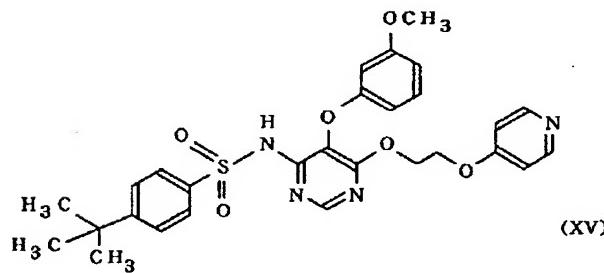
7



(XIII)

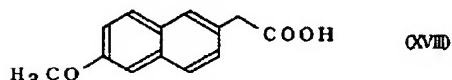
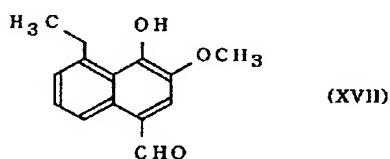
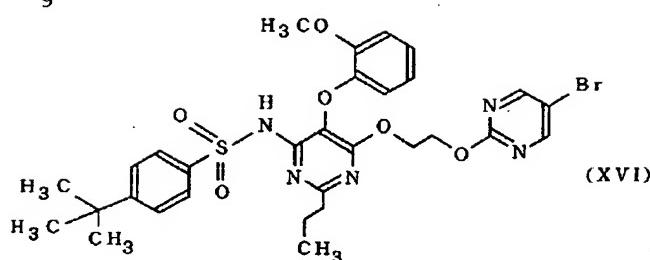


(XIV)

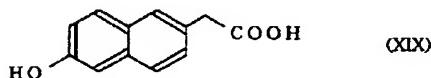


(XV)

【化5】



もしくは



【請求項2】 請求項1記載の美白用成分を有効成分とする美白用皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、美白作用を示す特定の構造を有するアニリド誘導体、フェノール誘導体、ベンゾイミダゾール誘導体、イミダゾール誘導体、ベンゼンスルホンアミド誘導体またはナフタレン誘導体および/またはこれらの塩を有効成分とする美白用皮膚外用剤および該成分を有効成分とする美白用皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】シミ、ソバカスおよび日焼け後の肌への色素沈着は、加齢に伴い発生、増加し、あるいは消失していくくなり、中高年齢層にとって悩みとなっている。これらの色素沈着症の発症機構は未だ明確にはされていないが、太陽光線、とくに紫外線や、メラノサイト刺激ホルモンなどの作用により、表皮メラノサイトでのメラニン合成機構が亢進したためと考えられる。

【0003】また、表皮角化細胞（ケラチノサイト）の加齢に伴う角化遅延も、表皮内のメラニン顆粒密度の増加、すなわち色素沈着が増加する臨床的症状を発現させ

るものと考えられる。これらの色素沈着部は局部的に存在し、その色は周囲の正常皮膚色と明らかに異なることがある。

【0004】そこで、このような後天的色素（すなわちメラニン）沈着部を正常皮膚色にまで回復可能とする薬剤の開発が強く望まれており、これまでに多くの薬剤が商品化されてきている。近年ではたとえば、すぐれた還元能を有するビタミンC（L-アスコルビン酸）誘導体を配合した化粧料が開発された。しかしながら、これも安定性に難があるとともに、外用では効果がほとんど認められないという欠点があった。

【0005】一方欧米において、ハイドロキノンがシミの治療や黒人の皮膚を白くするなどの薬剤として用いられているが、これらも物質自体の安全性（刺激性、アレルギー性）に問題があり、また白斑を生じさせるケースもあるなどの点から薬剤として配合することには問題がある。また、そのほかにも種々の美白用皮膚外用剤、たとえばイソフラボン誘導体（特開昭58-225004号公報）や、ケイ皮酸誘導体としてのp-ヒドロキシケイ皮酸誘導体（特開昭59-196813号公報）などを有効成分とする美白用皮膚外用剤が知られている。

11

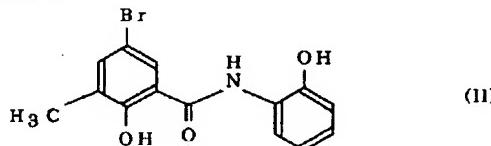
【0006】しかしながら、実質的な色素沈着予防、改善効果ならびに美白用皮膚外用剤基剤への配合性がすぐれた物質は未だ知られていないのが現状である。

【0007】したがって、皮膚美白効果を有し、日焼けなどによるシミおよびソバカスを予防および治療することができる可能な美白用成分およびこれを有効成分として含有する美白用皮膚外用剤の開発が望まれている。

【0008】一方、式(II)：

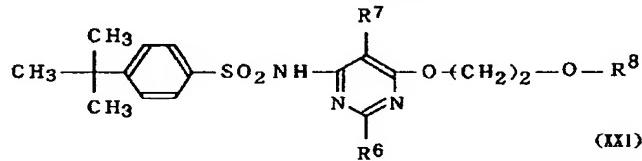
【0009】

【化6】



【0010】で示されるアニリド誘導体は、特公昭43-7936号公報に記載されているように殺菌剤の有効成分として有用であることが知られるが、美白効果については知られていない。

【0011】式(xx)：

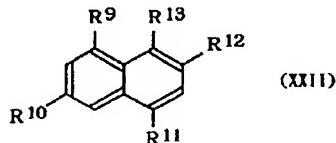


【0016】(式中、R<sup>a</sup>は水素原子、R'は4-メチルフェニル基、R<sup>b</sup>は5-(2-フリル)ビリミジン-2-イル基を表わすか、R<sup>c</sup>はモルホリノ基、R'は2-メトキシフェノキシ基、R'は5-プロモビリミジン-2-イル基を表わすか、R<sup>d</sup>は水素原子、R'は3-メトキシフェノキシ基、R<sup>e</sup>は4-ビリジル基を表わすか、またはR<sup>f</sup>はn-ブロビル基、R'は2-メトキシフェノキシ基、R<sup>g</sup>は5-プロモビリミジン-2-イル基を表わす)で示されるベンゼンスルホンアミド誘導体は、特開平8-99961号公報に記載されているようにエンドセリンに強く拮抗する物質であることが知られているが、美白効果は知られていない。

【0017】式(xxII)：

【0018】

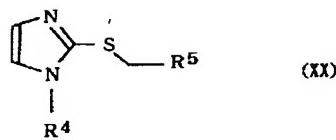
【化9】



【0019】(式中、R<sup>a</sup>はエチル基、R<sup>b</sup>は水素原子、R<sup>c</sup>はアルデヒド基、R<sup>d</sup>はメトキシ基、R<sup>e</sup>は水

\* 【0012】

【化7】

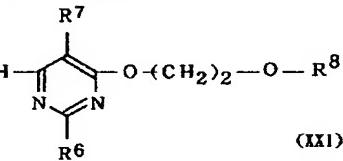


【0013】(式中、R<sup>a</sup>は6-メトキシ-2-ピリジル基、R<sup>b</sup>は2-モルホリノフェニル基を表わすか、R<sup>c</sup>は3-ヒドロキシ-2-ピリジル基、R<sup>d</sup>は2-ジメチルアミノフェニル基を表わすか、またはR<sup>e</sup>は5-アミノ-2-ピリジル基、R<sup>f</sup>は2-モルホリノフェニル基を表わす)で示されるイミダゾール誘導体は、特公平6-55737号公報に記載されているようにすぐれた胃酸分泌抑制作用を有する医薬化合物の合成中間体として有用であることが知られるが、美白効果は知られていない。

【0014】式(xxI)：

【0015】

【化8】

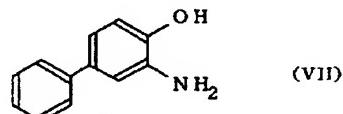


酸基を表わすか、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>およびR<sup>c</sup>はともに水素原子、R<sup>d</sup>はメトキシ基、R<sup>e</sup>はカルボキシメチル基を表わすか、またはR<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>およびR<sup>h</sup>はともに水素原子、R<sup>i</sup>は水酸基、R<sup>j</sup>はカルボキシメチル基を表わす)で示されるナフタレン誘導体は欧州特許公開第376288号公報、独国特許公開第2005454号公報および欧州特許公開第372385号公報に記載されている。しかし、これらナフタレン誘導体は、たとえば自己免疫疾患、すなわち慢性関節リウマチ、関節炎、または炎症性症状の病的状態の処置に有効であること、抗炎症、解熱および鎮痛の効果があることならびにミエロペルオキシダーゼ蓄積の阻害剤を合成する際の出発物質として用いられることが記載されているが、美白効果は知られていない。

【0020】式(VII)：

【0021】

【化10】



【0022】で示される4-フェニル-2-アミノフェ

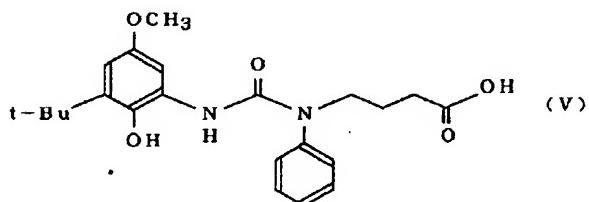
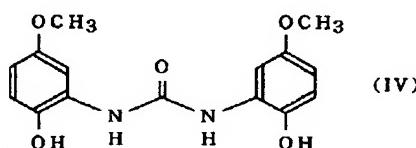
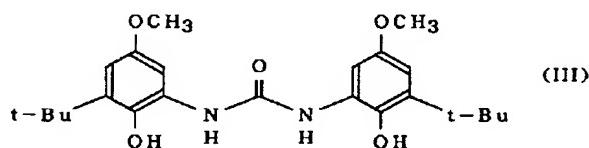
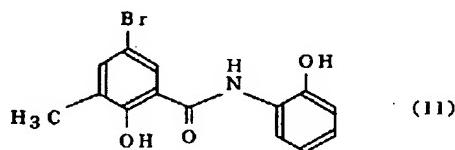
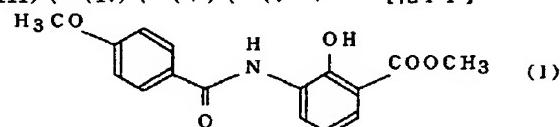
ノールは、独国特許公開第2539608号公報に記載されているように、たとえばアゾメチジン染料の銅錯化合物の合成に用いられることが知られているが、美白効果は知られていない。

## 【0023】

【発明が解決しようとする課題】本発明は前記從来技術に鑑みてなされたものであり、メラノソーム内で新生するメラニンの合成を抑制するといったすぐれた効果を奏するだけでなく、さらに刺激性が低く、安定性にもすぐれた美白用成分および美白用皮膚外用剤を提供することを目的とする。

## 【0024】

【課題を解決するための手段】本発明者らは前記課題を解決するために下記式(I)または(II)で示されるアニリド誘導体、下記式(III)、(IV)、(V)、(V)\*



\* I) または(VII)で示されるフェノール誘導体もしくはその塩、下記式(VIII)で示されるベンゾイミダゾール誘導体、下記式(IX)、(X)、(XI)または(XII)で示されるイミダゾール誘導体、下記式(XIII)、(XI V)、(XV)または(XVI)で示されるベンゼンスルホニアミド誘導体、下記式(XVII)、(XVIII)または(XI X)で示されるナフタレン誘導体およびこれらの塩が、メラノソーム内で新生するメラニンの合成を抑制する作用を示すことを見いだし、本発明を完成するに至った。

【0025】すなわち、本発明はつぎのいずれかの化合物および/またはこれらの塩を有効成分とする美白用成分および該成分を有効成分とする美白用皮膚外用剤(以下、美白用皮膚外用剤という)に関する。

## 【0026】

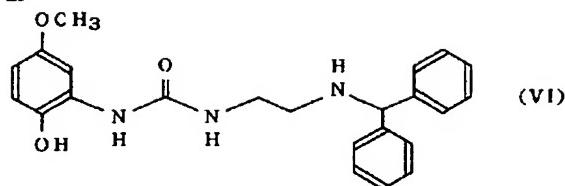
## 【化11】

## 【0027】

## 【化12】

(9)

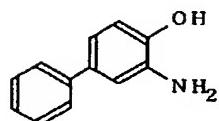
15



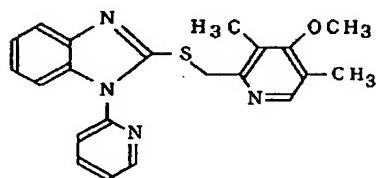
特開平11-21225

16

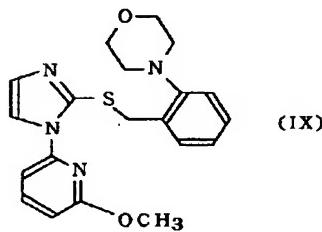
(VI)



(VII)



(VIII)



(IX)

【0028】  
【化13】

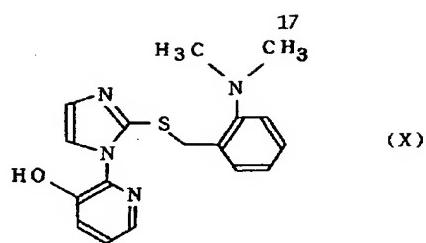
30

(10)

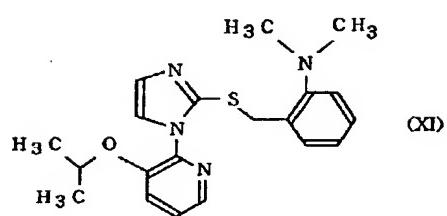
特開平 11-21225

18

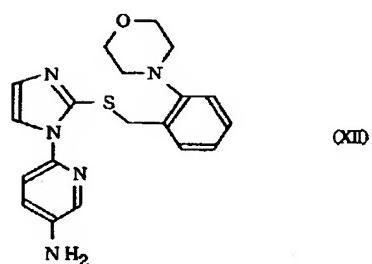
【0029】  
【化14】



10



20

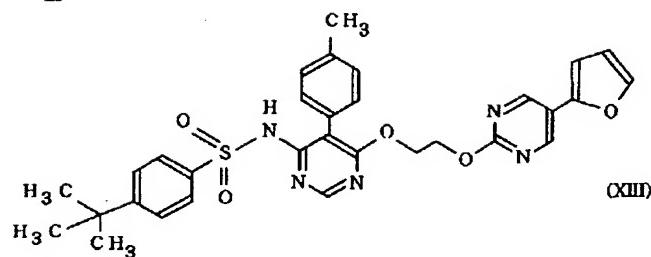


特開平11-21225

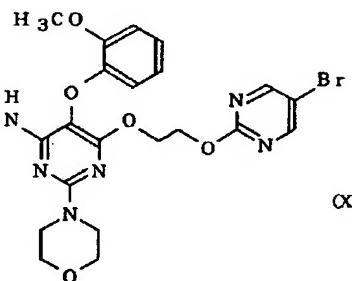
20

(11)

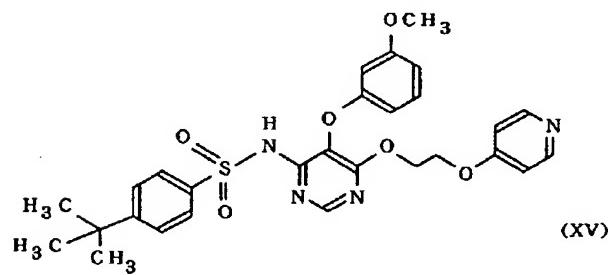
19



(XIII)



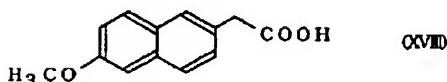
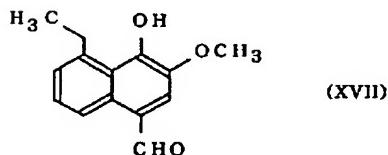
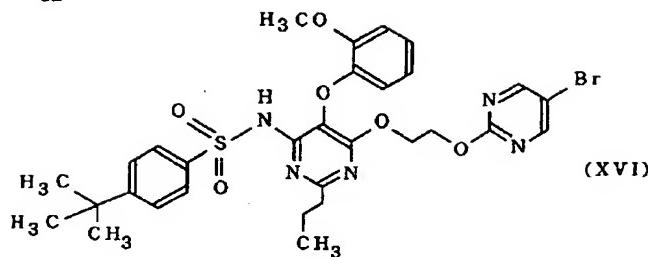
(XIV)



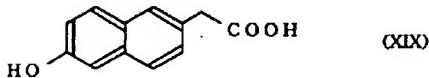
(XV)

【0030】

【化15】



もしくは



## 【0031】

【発明の実施の形態】本発明の美白用皮膚外用剤は、式(I)～(XIX)で示される化合物および/またはこれらの塩のいずれかを有効成分とするものであり、これらの1種または2種以上を適宜選択して配合する。美白用皮膚外用剤への配合量は、目的とする美白用成分の種類などによって異なり、一概には決定することはできないが、美白効果を充分に得るために0.0001～10重量%（以下、単に%で示す）、好ましくは0.001～3%配合することが望ましい。

【0032】本発明の美白用成分は、前記化合物のほかにも、たとえば一般に化粧料に用いられている美白用成分として公知の成分、たとえばアルブチン、胎盤抽出物、アスコルビン酸、リン酸ジーアスコルビルマグネシウムなどのアスコルビン酸誘導体およびこれらの塩、桑白皮エキス、リクイリチン、イソリクイリチン、グラブリジン、グラブレンなどのフラボノイド類およびこれらフラボノイド類を含有する甘草エキス、パンテイン-S-スルホン酸カルシウムなどを本発明の効果を損なわない範囲で適宜配合することができる。

【0033】さらに、本発明の美白用皮膚外用剤におい

30 ては、このほかにも、油脂類、界面活性剤、水、保湿剤、pH調整剤、増粘剤、防腐剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、顔料、動植物由来成分、抗炎症剤、ビタミン類、アミノ酸類などの各種美白用皮膚外用剤成分を本発明の効果を損なわない範囲で適宜配合することができる。

【0034】前記油脂類としては、一般に化粧料に汎用されている、たとえば流動パラフィン、パラフィン、セタノール、アボカド油、オリーブ油、ホホバ油、ヤシ油などの植物性油脂；牛脂、豚脂、馬脂、タートル油、ミンク油、バーセリン油、スクワランなどの動物性油脂；ベヘニルアルコール、トリカブリルカブリン酸グリセリル、トリオクタン酸グリセリル、トリイソバルミチン酸グリセリン、シリコーンオイル、フッ素系油剤などの合成油脂があげられる。

【0035】界面活性剤としては、たとえばラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸トリエタノールアミン、ラウリン酸ジエタノールアミドなどの陰イオン性界面活性剤；ステアリルトリメチルアンモニウムクロライド、セチルトリメチルアンモニウムクロライド、塩化ベンザルコニウムなどの陽イオン性界面活性剤；グリセリルモノ

ステアレート、ソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ショ糖エステル、脂肪酸アミドなどの非イオン性界面活性剤などがあげられる。【0036】保湿剤としては、たとえばグリセリン、ブロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ビロリドンカルボン酸ソーダなどの合成保湿剤；ヒアルロン酸、コラーゲン、エラスチン、ローヤルゼリー、微生物発酵液、たとえばキチン、キトサン、ペクチンなどや、その他の植物や動物由来の抽出液などの天然保湿液などがあげられる。

【0037】pH調整剤としては、たとえばクエン酸、クエン酸ナトリウムなどの有機酸およびその塩類などがあげられる。

【0038】増粘剤としては、たとえばカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、トラガントガム、アルギン酸ナトリウム、カラギーナンなどがあげられる。

【0039】防腐剤としては、たとえばメチルバラベン、エチルバラベン、プロピルバラベン、ブチルバラベンなどのバラオキシ安息香酸エステル、フェノキシエタノール、エタノール、デヒドロ酢酸などがあげられる。

【0040】酸化防止剤としては、たとえばビタミンE、ブチルヒドロキシトルエン(BHT)、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)などがあげられる。

【0041】紫外線吸収剤としては、たとえばバラメトキシケイ皮酸オクチル、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、4-t-4' -メトキシベンゾイルメタン、バラアミノ安息香酸などがあげられる。

【0042】顔料としては、たとえばベンガラ、黄酸化鉄、黒酸化鉄、酸化チタン、ナイロンパウダー、セリサイト、マイカ、タルクなどがあげられる。

【0043】抗炎症剤としては、たとえばグリチルリチン酸、グリチルリチン酸ジカリウムなどのグリチルリチン酸塩、グリチルリチン酸誘導体、アラントイン、インドメタシンなどがあげられ、これらは単独でまたは2種以上を混合して用いることができる。

【0044】本発明の美白用皮膚外用剤の形態は任意であり、とくに限定されるものではないが、本発明の美白用皮膚外用剤は、肌のくすみやシミ、ソバカスの発現を防ぐほか、若々しく健康で、潤いのある白く美しい肌の状態を維持するなどのすぐれた性質を有するので、たとえばクリーム、乳液、ローション、エッセンス、洗顔料、パックなどの基礎化粧品、口紅、ファンデーション、白粉などのメイクアップ化粧品、軟膏、ゲル軟膏などの美白用皮膚外用剤、ボディーソープ、石鹼などのトイレタリー製品などとして用いることができる。

【0045】本発明の美白用皮膚外用剤は通常の製法を用いて各種形態に製造すればよい。

【0046】式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XVIII)または(XIX)で示される化合物が配合された本発明の美白用皮膚外用剤は、メラニン生成の亢進によるシミ、ソバカスなどの発現を抑制し、潤いのある白く美しい肌を維持するという効果を奏することに加え、刺激性が低いという特徴を有する。

【0047】以下、本発明の美白用皮膚外用剤を試験例、製造例および実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0048】試験例1

B-16メラノーマ細胞を用いた細胞培養系でのメラニン生成抑制効果

(a) 培養条件

B-16メラノーマ細胞は、10%ウシ胎児血清(FBS)を含むイーグル培地を用い、CO<sub>2</sub>インキュベーター(5体積%CO<sub>2</sub>、95体積%大気)で37°Cの条件

20 下で以下のように培養した。直径35mmの6ウェルプレートに1,2×10<sup>4</sup>個/2ml培地の細胞を埴え込んだ。前記条件下で24時間培養後、製造例1～19で製造した各化合物を含む試料を各ウェルに添加した。各化合物はDMSOに溶解し、培地中の最終濃度が1～100μg/mlとなるように調製した試料を20μl/ウェルずつ添加した。また、コントロールとして試料を加えていないB-16メラノーマ細胞を用い、ポジティブコントロールとして最終濃度が1000μg/mlとなるように調製した胎盤抽出物を100μl加えたものを用いた。さらに3日間培養後、培地交換を行い、その後さらに試料を添加した。

【0049】翌日(6日目)、細胞を回収し、細胞ベレットの色調により、メラノソーム内で新生するメラニン合成に対する抑制効果を以下のように判定した。

【0050】(b) メラニン生成抑制作用の評価  
メラニン生成抑制作用は細胞ベレットの色調により、スコア評価し、判定を行った。ウェル中の培地をPBS(-)で洗浄後、細胞をミクロスクレーパーで剥離させ、PBS(-)で回収し、遠心分離後(1000rpm、10分間、5°C)、上清を捨て沈殿した細胞ベレットの色調を以下の基準で4段階評価した。

【0051】細胞ベレットの色調

-：コントロールと同じ黒色

±：コントロールに比べわずかに薄い黒色

+：ポジティブコントロールと同程度の灰白色

++：白色

(c) 毒性試験

前記メラニン生成抑制作用の評価後、モノセレーターによる細胞生育率(生存細胞数)(コントロールに対する比率)を測定し毒性を評価した。

【0052】各ウェルについて、細胞をホルマリン固定後、1%クリスタルバイオレット溶液を添加し、染色した。各試料濃度に対する生存細胞数（A）およびコントロールの細胞数（B）を測定し、式（1）により細胞生育率を算出した。

【0053】

\*  
表 1

化番 合物号	構造式	試料濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	細胞ペレット の色調	細胞生育率 (細胞数%)
I		100	+	77
II		5	+	75
III		1	+	92
IV		1	++	79
V		1	++	73
VI		5	+	89
VII		1	+	79

【0056】

【表2】

\*【数1】

$$\text{細胞生育率} (\%) = \frac{A}{B} \times 100 \quad (1)$$

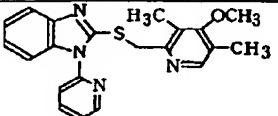
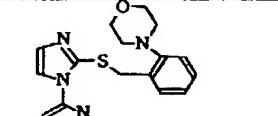
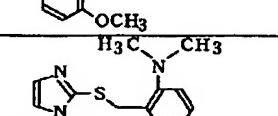
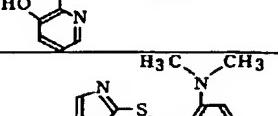
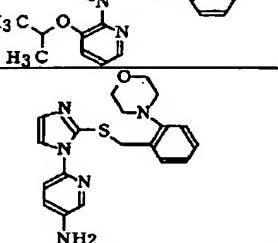
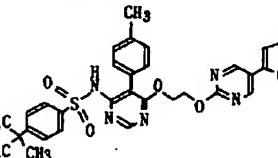
【0054】結果を表1に示す。

【0055】

【表1】

27

28

VIII		10	++	107
IX		5	+	86
X		10	+	94
XI		10	++	71
XII		50	++	56
XIII		50	+	147

【0057】

【表3】

29

30

XIV		50	+	95
XV		50	+	75
XVI		100	+	93
XVII		10	++	54
XVIII		100	+	77
XIX		100	+	73

【0058】表1の結果より明らかなるべく、本発明の美白用皮膚外用剤の有効成分である各化合物(化合物番号I～XIX)は、B-16メラノーマに対し細胞毒性が低く、かつ高いメラニン産生抑制能を有することが認められた。このことは、皮膚において前記化合物が高い美白効果を有することを示す。

【0059】製造例1

2'-ヒドロキシ-3'-メトキシカルボニル-4-メトキシベンズアニリド(化合物番号I)の製造  
(1) 5-クロロ-2-ヒドロキシ安息香酸250gの酢酸溶液670mlを冷却し、発煙硝酸(9.4%、比重1.52)71mlを40分間にわたって加えた後、室温下、時折冷却しながら1時間攪拌した。前記混合物を水2.5リットル中へ注ぎ、得られた全混合物を60℃までしばらく加熱し、沈殿物を集めた。前記沈殿物と水300mlとの混合物を蒸発し、ついで冷却した。得られた黄色結晶を集め、冷水で洗浄し、乾燥して、未精製の5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ニトロ安息香酸の黄色粉末(未精製物A)256.1gを得た。

【0060】(2) 前記未精製物A 256.1gを室温下、塩化スルホニルまたはチオニルクロリド600mlに少しづつ加え、得られた混合物を3時間還流した。

30 残渣を冷メタノール1.0リットルに加え、析出する結晶を濾取し、5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ニトロ-安息香酸メチルの黄色粉末(未精製物B)200gを得た。

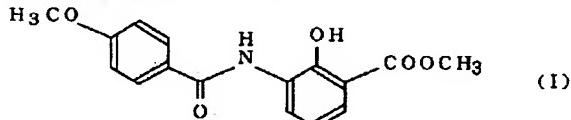
【0061】(3) 前記未精製物B 200gのうち100gをTHF(1リットル)-メタノール(1.2リットル)溶液に懸濁し、10%バラジウム触媒20gを加え、常圧で接触還元した。6時間後、得られた混合物をセライト濾過し、ろ液を蒸発させた。析出物に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて塩基性とし、酢酸エチル約2リットルにて抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、さらに蒸発させた。残りの未精製物B 100gを同様にして処理した。各々得られた結晶を合わせ、酢酸エチル-n-ヘキサン混合液から再結晶することにより、2-アミノ-1-ヒドロキシ-安息香酸メチルを一番晶として109.10g(収率:75.6%)、二番晶として20.30g(収率:14.1%)を得た。

【0062】(4) 前記一番晶および二番晶を合わせた2-アミノ-1-ヒドロキシ-安息香酸メチルの結晶123.7gおよびジメチルアニリン134.5gのTHF(1リットル)溶液に、氷冷下酸クロリド138.8

50

31

6 g を 15 分間にわたって滴下した。滴下終了後、反応液を室温に戻し、30分間攪拌後、水0.5リットルを加えた。前記混合物をTHF-酢酸エチル(1:1, v/v)2リットルで抽出し、10%塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、減圧乾固を行った。残渣を酢酸エチルか\*

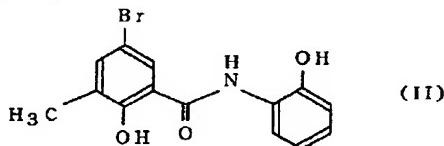


## 【0064】製造例2

2-ヒドロキシ-3-メチル-5-ブロムベンゾイル-2'-ヒドロキシアニリド(化合物番号II)の製造  
特公昭43-7936号公報の実施例1にしたがい、つぎの式(II)で示される目的化合物2-ヒドロキシ-3-メチル-5-ブロムベンゾイル-2'-ヒドロキシアニリドを得た。

## 【0065】

## 【化16】



## 【0066】製造例3

2-[3-(2-ヒドロキシ-5-メトキシ-3-tert-ブチルフェニル)ウレイド]-4-メトキシ-6-tert-ブチルフェノール(化合物番号III)の製造

(1) p-アニシン25.7gを濃塩酸514mlに溶解し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム15.8gの水1530ml溶液を滴下した。この混合液を氷冷下、4-メトキシ-2-tert-ブチルフェノール35.6g、水酸化ナトリウム41.6gおよび水3000ml溶液に滴下し、同温で15分間攪拌した。濃塩酸(約400ml)を滴下してpH3に調整し、析出する結晶をろ取、洗浄、乾燥後、クロロホルム-エタノール混液から再結晶して2-(4-メトキシフェニルアゾ)-4-メトキシ-6-tert-ブチルフェノール400g(収率:6.4%、融点:125~127°C、IR:1600cm⁻¹)を得た。

(2) 62.5%水素化ナトリウム6.3gとジメチルホルムアミド(DMF)2500mlの懸濁液に氷冷下2-(4-メトキシフェニルアゾ)-4-メトキシ-6-tert-ブチルフェノール400gのテトラヒドロフラン(THF)3000ml溶液を滴下した。室温まで昇温後、再び氷冷し、メトキシメチルクロ

\*ら結晶化することにより、つぎの式(I)で示される目的化合物2'-ヒドロキシ-3'-メトキシカルボニル-4-メトキシベンズアニリド19.8g(融点:136~139°C)を得た。

## 【0063】

## 【化16】

32

ライド11.3gを滴下した。室温で2時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液300mlを徐々に滴下した。THFを減圧留去し、残渣に飽和食塩水を加え酢酸エチル抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去した。析出した結晶をヘキサン-酢酸エチル混液から再結晶して{2-(4-メトキシフェニルアゾ)-4-メトキシ-6-tert-ブチルフェノキシ}メトキシメタン4.1g(収率:9.7%、融点:102~103°C、IR:1610cm⁻¹)を得た。

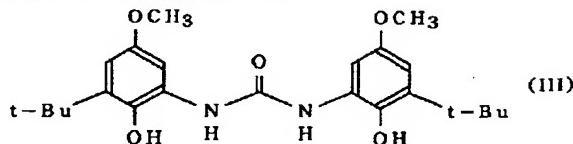
(3) 本晶18.0gのメタノール1200ml溶液に10%パラジウム-カーボン(Pd-C)3gを加え、Parr還元装置を用いて室温で30分間中圧接触還元した。触媒をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、えられた残渣を減圧蒸留して(2-アミノ-4-メトキシ-6-tert-ブチルフェノキシ)メトキシメタン1.09g(収率:9.1%、沸点:125~130°C(1mmHg)、IR:3480, 3390, 1630, 1600cm⁻¹)を得た。

(4) 2.901Mホスゲン-ジクロロメタン溶液3.62mlとジクロロメタン30mlの混合溶液を-78°Cに冷却し、(2-アミノ-4-メトキシ-6-tert-ブチルフェノキシ)メトキシメタン1.58gおよびトリエチルアミン2.93mlのジクロロメタン30ml溶液を滴下したのち、0°Cまで昇温し、溶媒を減圧留去した。残渣にジクロロメタン30mlを加え室温下、(2-アミノ-4-メトキシ-6-tert-ブチルフェノキシ)メトキシメタン1.68gおよびトリエチルアミン1.46mlのジクロロメタン30ml溶液を滴下し、さらに1時間攪拌した。反応液を洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をノルマルヘキサンで結晶化して、{2-[3-(3-tert-ブチル-2-メトキシメトキシ-5-メトキシフェニル)ウレイド]-4-メトキシ-6-tert-ブチルフェノキシ}メトキシメタン2.32g(収率:6.5%、融点:115~116°C)を得た。

(5) 本晶2.28gのメタノール40ml溶液に濃塩酸2mlを加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣に水を加え酢酸エチル抽出し

50

た。洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をイソプロピルエーテルで結晶化することにより、つきの式(II)で示される目的化合物2-[3-(2-ヒドロキシ-5-メトキシ-3-tert-ブチルフェニル)ウレイド]-4-メトキシ-6-tert-ブチルフェノーム(II)を得た。



## 【0072】製造例4

2-[3-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ウレイド]-4-メトキシフェノール(化合物番号IV)の製造

(1) 6.2%水素化ナトリウム4.22gのDMF 100mL懸濁液に氷冷下、4-メトキシフェノール12.41gのDMF溶液20mLを滴下した。室温で30分間攪拌後、再び氷冷し、塩化メトキシメタン8.86gを滴下した。さらに室温で1時間攪拌後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えてエーテル抽出し、洗浄、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル:ヘキサン=1:20)で精製してO-メトキシメチル-4-メトキシフェノール13.57g(収率:81%)を得た。

【0073】(2) O-メトキシメチル-4-メトキシフェノール11.86gのTHF 50mL溶液を-78°Cまで冷却し、1M sec-ブチリチウムヘキサン溶液91mLを滴下した。さらに15分間攪拌後、p-トルエンスルホニルアジド15gのTHF 30mL溶液を滴下し、さらに2時間攪拌した。前記反応液を氷冷下にて0.3Mビロリン酸ナトリウム(Na<sub>3</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>)水溶液253mLに注ぎ込み、1時間攪拌後、水を加えてエーテル抽出し、洗浄、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=4:1)に付し、溶出物を濃縮して残渣13.75gを得た。これをTHF 100mLに溶解し、リチウムアルミニウムハイドライド5gのTHF懸濁液150mLに氷冷下にて滴下した。2時間攪拌後、水5mL、15%水酸化ナトリウム水溶液5mLおよび水15mLを順次加えて、不溶物を漏過し、濾液を濃縮したのち、エーテル抽出し、洗浄、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して(2-アミノ-4-メトキシフェノキシ)メトキシメタン1.80g(収率:14%)を無色シロップとして得た。

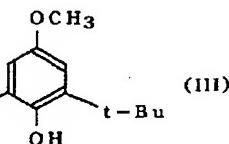
【0074】(3) 3.1Mホスグン-ジクロロメタン溶液6.3mLを-78°Cに冷却し、(2-アミノ-4-メトキシフェノキシ)メトキシメタン2.4gおよびトリエチルアミン2.7mLのジクロロメタン10mL

20

\*ル1.35g(収率:71%、融点:153~154°C)を得た。

## 【0071】

## 【化18】



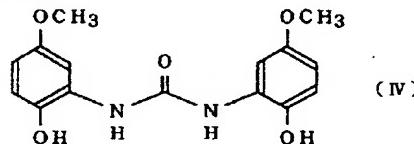
溶液を滴下したのち、0°Cまで昇温し、溶媒を減圧留去した。残渣にジクロロメタン10mLを加え溶液とし、室温下(2-アミノ-4-メトキシフェノキシ)メトキシメタン2.4gおよびトリエチルアミン2.7mLのジクロロメタン10mL溶液を滴下し、さらに、1.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えて結晶を濾取し、洗浄、乾燥後、酢酸エチルから再結晶して3,3'-ビス(2-メトキシメトキシ-5-メトキシフェニル)ウレア3.4g(収率:67%、融点:183~185°C)を得た。

【0075】(4) 本晶3.0gのメタノール20mLおよびアセトン20mL溶液に濃塩酸2mLを加え、室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル抽出後、洗浄、乾燥し、さらに溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム:エタノール=20:1)で精製し、酢酸エチルから再結晶することにより、つきの式(IV)で示される目的化合物2-[3-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ウレイド]-4-メトキシフェノール1.5g(収率:65%、融点:164~166°C)を得た。

【0076】

## 【化19】

## 【化19】



40

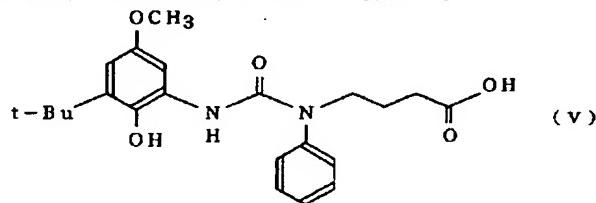
【0077】製造例5  
2-[3-フェニル-3-(3-カルボキシプロピル)ウレイド]-4-メトキシ-6-tert-ブチルフェノール(化合物番号V)の製造

(1) N-ベンジルオキシカルボニルアニリン27.7gのジメチルホルムアミド(DMF)150mL溶液に氷冷下、6.2%水素化ナトリウム5.4gを加え、室温で1時間攪拌した。氷冷下4-ブロモブタン酸エチル25.0gのジメチルホルムアミド(DMF)80mL溶液を滴下し、室温で終夜攪拌した。DMFを減圧留去

50

し、残渣に水を加えて酢酸エチル抽出し、洗浄、乾燥後、溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=5:1）で精製してN-ベンジルオキシカルボニル-N-エトキシカルボニルプロビルアニリン19.6gを油状物として得た。本品19.6gをエタノール200mlに溶かし、10%バラジウムーカーボン（Pd-C）3.0gを加えて常温常圧で2時間接触還元した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮してN-エトキシカルボニルプロビル-N-フェニルアミンをパウダーとして定量的に得た。

【0078】(2) 2.464Mホスゲン-ジクロロメタン溶液9.4mlとジクロロメタン75mlの混合溶液を-78°Cに冷却し、(2-アミノ-4-メトキシ-6-tert-ブチルフェノキシ)メトキシメタン3.69g、トリエチルアミン6.5mlおよびジクロロメタン50mlの混合溶液を滴下したのち、0°Cまで昇温し、溶媒を減圧留去した。残渣にジクロロメタン75mlを加え、室温下N-エトキシカルボニルプロビル-N-フェニルアミン3.20g、トリエチルアミン3.2mlおよびジクロロメタン75mlの混合溶液を滴下し、さらに、室温で1時間攪拌後6時間加熱還流した。反応液を洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム：酢酸エチル=20:1）で精製して{2-[3-フェニル-3-(3-エトキシカルボニルプロビル)ウレ\*}



## 【0082】製造例6

2-[3-[2-(ジフェニルメチルアミノ)エチル]ウレイド]-4-メトキシフェノール（化合物番号VI）の製造

(1) N-ベンジルオキシカルボニル-2-ヨウ化エチルアミン30.5g、ジフェニルメチルアミン18.0g、炭酸カリウム69.0gおよびヘキサメチルホスホアミド200mlの混合物を室温で3日間攪拌した。反応液に水を加えて析出晶をろ取し、洗浄後、乾燥して、N-ベンジルオキシカルボニル-2-(ジフェニルメチルアミノ)エチルアミン28.4gを得た。本品9.0gをエタノール150ml、水150ml、濃塩酸4.2mlの混合液に溶かし、10%バラジウムーカーボン（Pd-C）2.0を加えて常温常圧で2時間接触還元した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮して2-(ジフェニルメチルアミノ)エチルアミン塩酸塩3.9gを得た。

## 【0083】(2) ホスゲンのジクロロメタン溶液

(3.1M) 4.75mlのジクロロメタン30ml溶

\* イド]-4-メトキシ-6-tert-ブチルフェノキシ)メトキシメタン4.83g（収率：66%、性状：油状物、IR: 1735, 1680, 1610）を得た。

【0079】(3) 本晶4.61gのエタノール46ml溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液9.8mlを加え室温で2時間攪拌した。エタノールを減圧留去後、冰冷下反応液を10%塩酸でpH1に調整し、酢酸エチル抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、結晶性残渣をイソプロビルエーテル-酢酸エチル溶液から再結晶して{2-[3-フェニル-3-(3-カルボキシプロビル)ウレイド]-4-メトキシ-6-tert-ブチルフェノキシ}メトキシメタン3.34g（収率：77%、融点：147~150°C（分解））を得た。

【0080】(4) 本晶3.23gのTHF 32ml溶液に濃塩酸1mlを加えて、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えて酢酸エチル抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒留去し、残渣をイソプロビルエーテル-酢酸エチル溶液から再結晶してつぎの式(V)で示される目的化合物2-[3-フェニル-3-(3-カルボキシプロビル)ウレイド]-4-メトキシ-6-tert-ブチルフェノール1.72g（収率：59%、融点：118~120°C）を得た。

## 【0081】

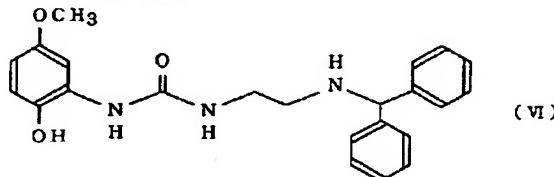
## 【化20】

液を-78°Cに冷却し、(2-アミノ-4-メトキシフェノキシ)メトキシメタン1.8gおよびトリエチルアミン3mlのジクロロメタン10ml溶液を滴下したのち、0°Cまで昇温し、溶媒を減圧留去した。残渣にテトラヒドロフラン30mlを加え溶液とし、室温下2-[3-(ジフェニルメチルアミノ)エチルアミン2.3gおよびトリエチルアミン3mlのテトラヒドロフラン10ml溶液を滴下し、さらに、4時間攪拌した。反応液を洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム：エタノール=25:1）で精製して{2-[3-[2-(ジフェニルメチルアミノ)エチル]ウレイド]-4-メトキシフェノキシ}メトキシメタン2.0g（収率：47%、融点：132~134°C）を得た。

【0084】(3) 本晶2.0gのメタノール50ml溶液に濃塩酸5mlを加え、室温で4時間攪拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、メタノールを減圧留去した後、析出晶を濾取して水洗した。これをさ

37

らにエタノール-エーテルの混液で洗浄後、乾燥することにより、つきの式(VI)で示される目的化合物2-[3-[2-(ジフェニルメチルアミノ)エチル]ウレイド]-4-メトキシフェノール1.4g(収率:78%)を得た。



【0086】製造例7

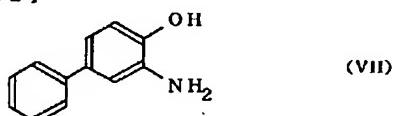
### 4-フェニル-2-アミノフェノール（化合物番号VI）

## I) の製造

エル、シー、レイフォード (L. C. Raiford) およびジェイ、シー、コルバート (J. C. Colbert)、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ (J. Am. Chem. Soc.) 47, 1454 頁 (1925) にしたがい、つきの式 (VII) で示される目的化合物 4-フェニル-2-アミノフェノールを得た。

{0087}

【化22】



〔0088〕製造例8

1-(2-ピリジル)-2-(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジルメチレンチオ)ベンゾイミダゾール(化合物番号VIII)の製造

(1) p-トルイジン 107. 16 g の DMSO 500 ml 溶液に、二硫化炭素 80 ml を加え、水酸化ナトリウム 49. 48 g の水溶液 60 ml を室温下滴下した。前記混合液にさらに DMSO 800 ml を加え、30 分間反応させた。ついで氷冷下、ヨウ化メチル 170. 34 g を滴下した。室温下、3 時間攪拌後、反応液を減圧留去し、水 6 リットルに注いだ。析出した結晶を濾取し、クロロホルム-n-ヘキサンから再結晶することによりメチル p-トルイジンカルボジオエート 86. 85 g (收率: 44. 0%、融点: 79~81°C) を得た。

〔0089〕(2) o-フェニレンジアミン21.63g、2-プロモビリジン15.8g、硫酸銅・5H<sub>2</sub>O  
 1.50gおよび水100m1の混合液を3日間加熱還流した。冷却後、30%アンモニア水を加えてアルカリ性としたのち、ジエチルエーテルで抽出、ジエチルエーテル層を水で3回洗浄し、芒硝乾燥した。溶媒を減圧乾固しメタノールーイソプロピルエーテルから再結晶することによりN-(2-ビリジル)-o-フェニレンジ

\*%、融点：198～201℃)を得た。

[0085]

〔化21〕

31

アミン8.03g(収率:43.4%、融点:129~131°C)を得た。

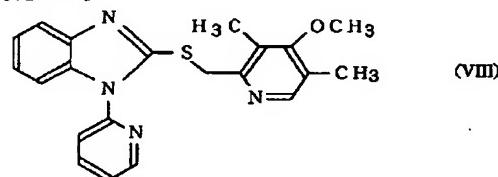
〔0090〕(3)(1)で得られたメチルp-トルイジンカルボジオエート7.89gおよび(2)で得られたN-(2-ビリジル)-o-フェニレンジアミン7.89gの混合物のDMF100mL溶液を19時間加熱還流した。反応液を減圧留去し、残渣をエタノールから再結晶することにより1-(2-ビリジル)-2-メルカブトベンゾイミダゾール6.95g(収率:720 6.4%、融点:233~234°C)を得た。

20 6.4%、融点：233～234°C)を得た。

[0091] (4) (3) で得られた 1-(2-ビリジル)-2-メルカブトベンゾイミダゾール 2.27 g の DMF 20 mL 溶液に、水酸化ナトリウム 0.84 g - 水 5 mL 溶液を加え、氷冷下 1-クロロメチル-4-メトキシ-3,5-ジメチルビリジン塩酸塩 2.44 g の DMF - 水 (2:1, v/v) 6 mL 溶液を滴下した。室温に戻し、1時間攪拌後、水 10 mL で希釈し、析出する結晶を濾取した。ついで、クロロホルム - イソプロピルエーテルから再結晶することにより、つぎの式 (VI)

[0092]

【化23】



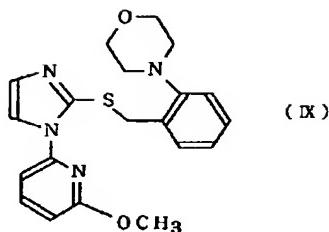
〔0093〕製造例9

1-(6-メトキシ-2-ピリジル)-2-(2-モルホリノベンジルチオ)イミダゾール(化合物番号IX)の  
製造

特公平6-55737号公報の実施例35にしたがい、  
つきの式(IX)で示される目的化合物1-(6-メトキ  
シ-2-ピリジル)-2-(2-モルホリノベンジルチ  
オ)イミダゾールを得た。

[0094]

【化24】



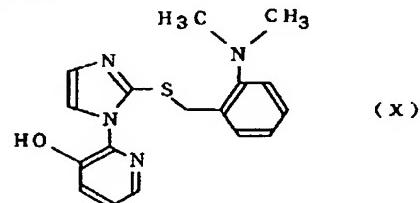
【0095】製造例10

1 - (3 - ヒドロキシ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ジメチルアミノベンジルチオ) イミダゾール (化合物番号 X) の製造

特公平6-55737号公報の実施例6にしたがい、つきの式 (X) で示される目的化合物 1 - (3 - ヒドロキシ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ジメチルアミノベンジルチオ) イミダゾールを得た。

【0096】

【化25】



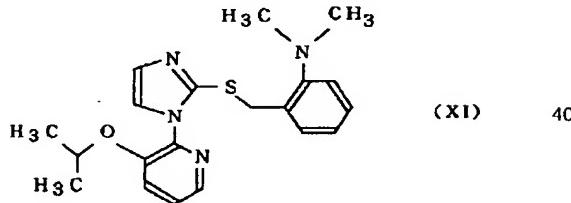
【0097】製造例11

1 - (3 - イソプロポキシ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ジメチルアミノベンジルチオ) イミダゾール (化合物番号 XI) の製造

特公平6-55737号公報の実施例100にしたがい、つきの式 (XI) で示される目的化合物 1 - (3 - イソプロポキシ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ジメチルアミノベンジルチオ) イミダゾールを得た。

【0098】

【化26】



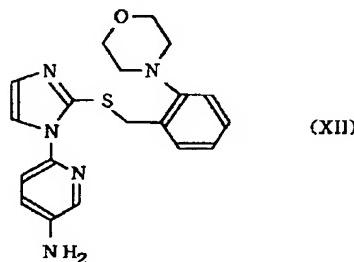
【0099】製造例12

1 - (5 - アミノ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - モルホリノベンジルチオ) イミダゾール (化合物番号 XII) の製造

特公平6-55737号公報の実施例85-(2)にしたがい、つきの式 (XII) で示される目的化合物 1 - (5 - アミノ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - モルホリノベンジルチオ) イミダゾールを得た。

【0100】

【化27】



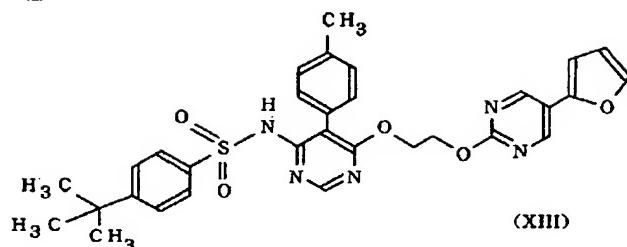
20 【0101】製造例13

4 - t e r t - ブチル - N - [5 - (4 - メチルフェニル) - 6 - {2 - (5 - (2 - フリル) ピリミジン - 2 - イルオキシ) エトキシ} ピリミジン - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド (化合物番号 XIII) の製造

特開平8-99961号公報の実施例97にしたがい、つきの式 (XIII) で示される目的化合物 4 - t e r t - ブチル - N - [5 - (4 - メチルフェニル) - 6 - {2 - (5 - (2 - フリル) ピリミジン - 2 - イルオキシ) エトキシ} ピリミジン - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミドを結晶として得た。

【0102】

【化28】



## 【0103】製造例14

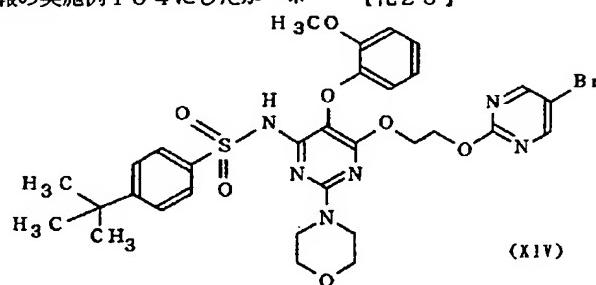
4-tert-ブチル-N-[6-{2-(5-プロモビリミジン-2-イルオキシ)エトキシ}-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-モルホリノビリミジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物番号XIV)の  
製造

特開平8-99961号公報の実施例164にしたが\*

10\*い、つきの式(XIV)で示される目的化合物4-tert-ブチル-N-[6-{2-(5-プロモビリミジン-2-イルオキシ)エトキシ}-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-モルホリノビリミジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミドを結晶として得た。

## 【0104】

【化29】



## 【0105】製造例15

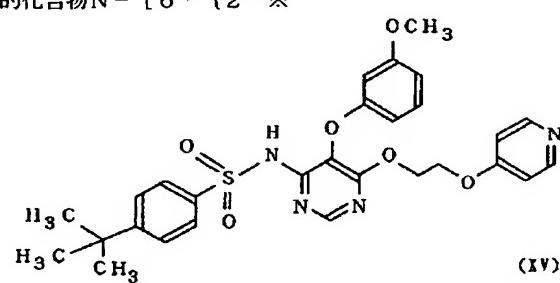
N-[6-{2-(ビリミジン-4-イルオキシ)エトキシ}-5-(3-メトキシフェノキシ)ビリミジン-4-イル]-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド(化合物番号XV)の製造

特開平8-99961号公報の実施例29にしたがい、  
つきの式(XV)で示される目的化合物N-[6-{2-※

30 得た。】

## 【0106】

【化30】



## 【0107】製造例16

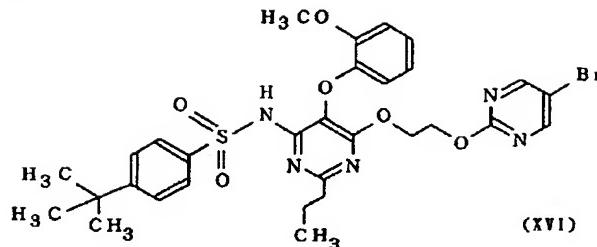
4-tert-ブチル-N-[6-{2-(5-プロモビリミジン-2-イルオキシ)エトキシ}-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-n-プロビルビリミジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物番号XVI)  
の製造

特開平8-99961号公報の実施例153にしたが

い、つきの式(XVI)で示される目的化合物4-tert-ブチル-N-[6-{2-(5-プロモビリミジン-2-イルオキシ)エトキシ}-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-n-プロビルビリミジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミドを結晶として得た。

## 【0108】

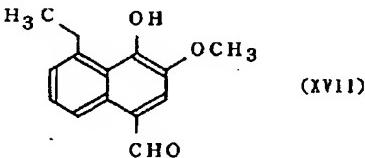
【化31】



【0109】製造例17  
4-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-エチル-ナフタレンカルバルデヒド（化合物番号XVII）の製造  
エム、タナカ（M. Tanaka）ら、ジャーナル・オブ・メディカル・ケミストリー（J. Med. Chem.）35（25）、4665頁（1992）にしたがい、つぎの式（XVII）で示される目的化合物4-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-エチル-ナフタレンカルバルデヒドを得た。

【0110】

【化32】



【0111】製造例18

2-(6-メトキシ-2-ナフチル)酢酸（化合物番号XVIII）の製造  
エイ、オーマンシー（A. Ormancy）およびア、オロ（A. Horeau）、ビルチュ・デ・ラ・ソシエ・シミク・デ・フランス（Bull. Soc. Chim. Fr.）1955、962頁にしたがい、つぎの式\*

30

実施例1

クリーム：

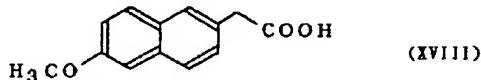
(処方)	(%)
(1) ミツロウ	6. 0
(2) セタノール	5. 0
(3) 還元ラノリン	5. 0
(4) スクワラン	30. 0
(5) グリセリンモノステアレート	4. 0
(6) 親油型モノステアリン酸グリセリン	2. 0
(7) ポリオキシエチレン（20E.O.）ソルビタンモノラウリン酸エステル	2. 0
(8) 化合物（I） <sup>※1</sup>	0. 1
(9) リン酸-L-アスコルビルマグネシウム <sup>※2</sup>	0. 1
(10) ブチルパラベン（防腐剤）	適量
(11) 香料	適量
(12) 精製水	残量

※1 製造例1により製造

10\* (XVIII) で示される目的化合物2-(6-メトキシ-2-ナフチル)酢酸を得た。

【0112】

【化33】



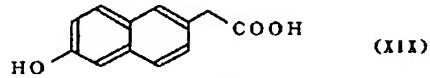
【0113】製造例19

2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)酢酸（化合物番号XIX）の製造

20 エイ、オーマンシー（A. Ormancy）およびア、オロ（A. Horeau）、ビルチュ・デ・ラ・ソシエ・シミク・デ・フランス（Bull. Soc. Chim. Fr.）1955、962頁にしたがい、つぎの式（XIX）で示される目的化合物2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)酢酸を得た。

【0114】

【化34】



【0115】下記処方および製法で各種美白用皮膚外用剤を調製した。

【0116】

45  
\*2 シグマ社製

(製法)

A. 成分(1)～(8)、(10)および(11)を混  
合し、加熱して70°Cに保った。

【0117】B. 成分(9)および(12)を混合し、\*

## 実施例2

化粧水:

(处方)	(%)
(1) グリセリン	5. 0
(2) 1, 3-ブチレングリコール	6. 5
(3) ポリオキシエチレン(20E.O.)ソルビタン モノラウリン酸エステル	1. 2
(4) エチルアルコール	8. 0
(5) 化合物(II) <sup>**</sup>	1. 0
(6) プチルバラベン(防腐剤)	適量
(7) 香料	適量
(8) 精製水	残量

\*1 製造例2により製造

\* 加熱して70°Cに保った。

【0118】C. AにBを加え、混合したのち、冷却し  
てクリームを得た。

【0119】

(製法)

A. 成分(3)、(4)、(5)、(6)および(7)を混合溶解した。  
【0121】C. AとBを混合して均一にし、化粧水を得た。

【0120】B. 成分(1)、(2)および(8)を混※ 【0122】

## 実施例3

乳液:

(处方)	(%)
(1) ポリオキシエチレン(10E.O.)ソルビタン モノステアレート	1. 0
(2) ポリオキシエチレン(60E.O.)ソルビット テトラオレエート	0. 5
(3) グリセリンモノステアレート	1. 0
(4) ステアリン酸	0. 5
(5) ベヘニルアルコール	0. 5
(6) スクワラン	8. 0
(7) 化合物(III) <sup>**</sup>	3. 0
(8) 化合物(IX) <sup>**</sup>	0. 1
(9) 化合物(XIX) <sup>**</sup>	0. 2
(10) フェノキシエタノール(防腐剤)	0. 1
(11) カルボキシビニルポリマー	0. 1
(12) 水酸化ナトリウム	0. 05
(13) エチルアルコール	5. 0
(14) 精製水	残量
(15) 香料	適量

\*1 製造例3により製造

\*2 製造例9により製造

\*3 製造例19により製造

(製法)

A. 成分(10)～(14)を加熱混合し、70°Cに保  
った。

【0123】B. 成分(1)～(9)を加熱混合し、7  
0°Cに保った。

【0124】C. BにAを加えて混合し、均一に乳化し  
た。

【0125】D. Cを冷却後(15)を加え、均一に混  
合して乳液を得た。

50 【0126】

## 実施例4

軟膏:

(処方)	(%)
(1) ステアリン酸	18.0
(2) セタノール	4.0
(3) トリエタノールアミン	2.0
(4) グリセリン	5.0
(5) 化合物(IV) <sup>**</sup>	1.0
(6) 化合物(X) <sup>**</sup>	0.1
(7) 化合物(XVII) <sup>**</sup>	0.5
(8) 化合物(XVIII) <sup>**</sup>	0.01
(9) 精製水	残量

\*1 製造例4により製造

\*2 製造例10により製造

\*3 製造例17により製造

\*4 製造例18により製造

## (製法)

A. 成分(3)、(4)および(9)の一部を加熱混合し、75°Cに保った。

【0127】B. 成分(1)、(2)、(5)、  
(6)、(7)および(8)を加熱混合し、75°Cに保\*

\*った。

【0128】C. AをBに徐々に加えた。

【0129】D. Cを冷却しながら(9)の残部を加え、軟膏を得た。

【0130】

## 実施例5

パック:

(処方)	(%)
(1) ポリビニルアルコール	20.0
(2) エチルアルコール	20.0
(3) グリセリン	5.0
(4) カオリン	6.0
(5) 化合物(V) <sup>**</sup>	0.05
(6) 化合物(XI) <sup>**</sup>	0.2
(7) メチルバラベン(防腐剤)	0.2
(8) 香料	0.1
(9) 精製水	残量

\*1 製造例5により製造

\*2 製造例11により製造

## (製法)

A. 成分(1)、(3)、(4)および(9)を混合し、70°Cに加熱し、攪拌した。

【0131】B. 成分(2)、(5)、(6)、(7)※

※および(8)を混合した。

【0132】C. 前記Bを先のAに加え、混合したのち、冷却してパックを得た。

【0133】

## 実施例6

洗浄料:

(処方)	(%)
(1) ステアリン酸	10.0
(2) パルミチン酸	8.0
(3) ミリスチン酸	12.0
(4) ラウリン酸	4.0
(5) オレイルアルコール	1.5
(6) 精製ラノリン	1.0
(7) 香料	0.1
(8) プチルバラベン(防腐剤)	0.2

49

(9) グリセリン	50
(10) 水酸化カリウム	18.0
(11) 化合物(VI) <sup>**</sup>	6.0
(12) 化合物(XII) <sup>**</sup>	0.5
(13) 精製水	0.05
*1 製造例6により製造	残量
*2 製造例12により製造	

## (製法)

A. 成分(9)、(10)および(13)を混合し、70°Cに加熱した。

【0134】B. 成分(1)～(6)および(8)、(11)、(12)を混合し、70°Cに加熱した。\*

## 実施例7

## ゲル軟膏：

(处方)	(%)
(1) カルボキシビニルポリマー	1.0
(2) トリエタノールアミン	1.0
(3) 1,3-ブチレングリコール	10.0
(4) 化合物(VII) <sup>**</sup>	0.01
(5) 化合物(XIII) <sup>**</sup>	0.002
(6) 精製水	残量

\*1 製造例7により製造

\*2 製造例13により製造

## (製法)

A. 成分(1)および(3)～(6)を混合溶解した。

【0137】B. Aに成分(2)を加え、混合して均一にし、ゲル軟膏を得た。

\* 【0135】C. 前記Bを先のAに加え、しばらく70

°Cに保ち、反応が終了後、50°Cまで冷却し、成分10 (7)を加え、冷却して洗浄料を得た。

【0136】

\*

## ※【0138】実施例8

クリーム：次に示す处方および下記製法でクリームを調製した。

※ 【0139】

(处方)	(%)
(1) ポリオキシエチレン(40E.O)モノステアレート	2.0
(2) グリセリンモノステアレート(自己乳化型)	5.0
(3) ステアリン酸	5.0
(4) ベヘニルアルコール	0.5
(5) スクワラン	15.0
(6) イソオクタン酸セチル	5.0
(7) バラメトキシケイ皮酸-2-エチルヘキシル	5.0
(8) メチルバラベン	0.1
(9) 1,3-ブチレングリコール	5.0
(10) 化合物(VIII) <sup>**</sup>	0.2
(11) 化合物(XIV) <sup>**</sup>	0.05
(12) 化合物(XV) <sup>**</sup>	0.01
(13) 化合物(XVI) <sup>**</sup>	0.1
(14) 精製水	残量
(15) 香料	適量

\*1 製造例8により製造

\*2 製造例14により製造

\*3 製造例15により製造

\*4 製造例16により製造

## (製法)

A. 成分(1)～(7)および(10)～(13)を70°Cにて加熱溶解した。

【0140】B. 成分(8)、(9)および(14)を70°Cに加熱した。

50 【0141】C. AをBに加え、冷却してクリームを得

た。

【0142】D, Cに成分(15)を加え、冷却してクリームを得た。

【0143】

【発明の効果】式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XVIII)または(XIX)で示\*

\*される化合物および/またはこれらの塩を有効成分とする本発明の美白用皮膚外用剤は、メラノサイトのメラニン生成を抑制することによりすぐれたメラニン色素沈着予防・改善効果を示し、当該化合物を配合した美白用皮膚外用剤はすぐれた皮膚美白効果を示し、日焼けなどによるシミおよびソバカスの予防および治療にきわめて有用である。

#### フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I
A 61 K 31/11		A 61 K 31/11
31/135		31/135
31/165		31/165
31/17		31/17
31/19		31/19
31/24	A D A	31/24
31/44		31/44
31/505		31/505
31/535		31/535
C 07 D 239/34		C 07 D 239/34
// C 07 D 401/04	2 3 3	401/04 2 3 3
401/12	2 3 9	401/12 2 3 9
401/14	2 3 5	401/14 2 3 5
405/14	2 3 9	405/14 2 3 9

(72)発明者 大水 博  
京都市左京区松ヶ崎雲路町5 松ヶ崎バーカホームズ505  
(72)発明者 星野 拓  
東京都北区栄町48-18 株式会社コーワー研究所内

(72)発明者 成 英次  
東京都北区栄町48-18 株式会社コーワー研究所内  
(72)発明者 滝貞 幹正  
東京都北区栄町48-18 株式会社コーワー研究所内